

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-290624

⑬ Int. Cl. ⁴	識別記号	序内整理番号	⑭ 公開 平成1年(1989)11月22日
A 61 K	31/045	ADN	7330-4C
	31/11	ABX	7330-4C
	31/19		7330-4C
	31/215		7330-4C
C 07 C	31/137		8827-4H
	35/21		8827-4H
	47/267		8018-4H
	59/13		7327-4H
	69/03		8018-4H

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 5, 6-セコ-ステロール誘導体血清脂質低下剤

⑯ 特 願 昭63-118912

⑰ 出 願 昭63(1988)5月16日

⑱ 発 明 者 押 田 喜 昭 神奈川県相模原市相模台2-26-30

⑲ 出 願 人 シオノケミカル株式会社 東京都中央区京橋3丁目6番21号

⑳ 代 理 人 弁理士 西澤 利夫 外1名

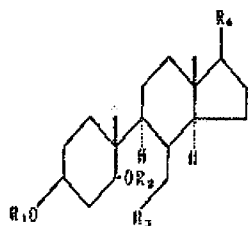
明 細 書

1. 発明の名称

5, 6-セコ-ステロール誘導体血清脂質低下剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(1)



式(1)

(式中、R₁はHまたは低級アルカノイル基であり、

R₂はHまたは低級アルカノイル基であり、

R₃はCHO、CH₂、OR₃、(式中、R₃はHまたは低級アルカノイル基である)、または

COOR₃、(式中、R₃はHまたは低級アルキル基である)であり、また

R₄はC₁、~C₁₀のアルキル基である)で示される5, 6-セコ-ステロール誘導体またはその薬学的に許容しうる塩を含有する血清脂質低下剤。

3. 発明の詳細な説明

(技術分野)

この発明は、5, 6-セコ-ステロール誘導体を含有する血清脂質低下剤に関するものである。

(背景技術)

従来より、動脈硬化を誘発する高脂血症の治療薬として種々の血清脂質低下剤が開発され、使用されてきている。

しかしながら、従来の血清脂質低下剤は脂質代謝の改善作用が十分でなく、またその副作用も無視しえないものであった。たとえば、一般に広く使用されている血清脂質低下剤としてクロフィブレートが知られているが、このクロフィブレートは血清コレステロールをある程度低下させることはできるが中性脂質を低下させることはできず、

特開平1-290624(2)

またその副作用も問題となるために、結局は血清脂質低下剤として実用的に満足できるものではなかった。そこで、その使用にあつては血清脂質の变化に注意しながら長期間服用することが余儀なくされていた。

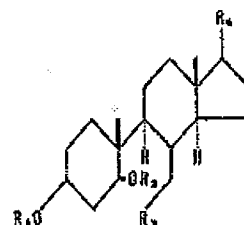
このため、血清コレステロールの低下作用とともに中性脂肪の低下作用も大きい新たな血清脂質低下剤の開発が望まれていた。

(発明の目的)

この発明は、以上のような従来の脂質低下剤の問題点を解決し、血清中のコレステロールと共に中性脂肪をも著しく低下させることができる新たな血清脂質低下剤を提供することを目的としている。

(発明の開示)

上記の目的を実現するため、この発明の血清脂質低下剤は、一般式(1)



式(1)

(式中、R₁はHまたは低級アルカノイル基であり、

R₂はHまたは低級アルカノイル基であり、

R₃はCHO、OH、OR、(式中、R₄はHまたは低級アルカノイル基である)、またはCOOR、(式中、R₄はHまたは低級アルキル基である)であり、また

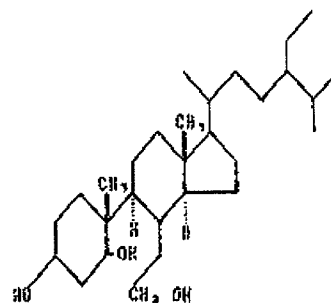
R₄はC₁~C₁₀のアルキル基である)

で示される5,6-セコ・ステロール誘導体またはその派生的に許容しうる塩を含有することを特徴としている。

この発明の血清脂質低下剤が有効成分とする5,6-セコ・ステロール誘導体は、ステロールのB環の5位と6位の間を開裂させた骨格を有している。この発明においては、このように5位と6位の間を開裂させたステロール誘導体を血清脂質低下剤の有効成分とすることにより、そこが結合している通常のステロール誘導体にはみられない著しい血清脂質低下作用を発揮させている。

R₁およびR₂の低級アルカノイル基としてはC₁~C₁₀のアルカノイル基が、またR₃の低級アルキル基としてはC₁~C₁₀のアルキル基が例示される。R₄のC₁~C₁₀のアルキル基としては直鎖あるいは分岐状鎖アルキル基の適当なものとすることができる。

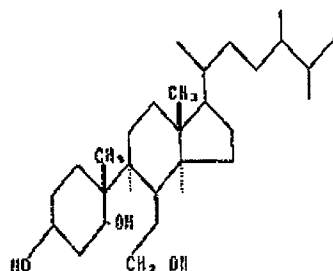
このような5,6-セコ・ステロール誘導体としては、たとえば次式(2)で示される5,6-セコ・ステロールのアルコール誘導体。



式(2)

特開平1-290624(3)

また、次式(3)で示される5,6-セコ・ステロールのアルコール誘導体、



式(3)

アルデヒド誘導体またはカルボン酸誘導体ならびにそれらの塩等を例示することができる。

このような5,6-セコ・ステロール誘導体は、たとえば、ステロールの5位及び6位をオゾンガスを用いて開裂することにより製造することができる。

コ・ステロール誘導体は血清コレステロールの低下作用及び中性脂肪の低下作用の双方に著しく優れており、また肝障害に対する作用も従来の血清脂質低下剤よりも低いので、血清脂質低下剤として有用である。その場合、血清脂質低下剤として、5,6-セコ・ステロール誘導体の薬学的に許容しうる塩を用いてもよい。

この血清脂質低下剤は経口投与、非経口投与のいずれにも適するように調製することができる。経口投与により使用する場合には、この発明の5,6-セコ・ステロール誘導体を定法により担体、賦形剤、希釈剤等を用いて、粉末、顆粒、錠剤、カプセル等に形成する。また、非経口投与により使用する場合には、必要に応じてpH調整剤、保存剤、安定剤等を添加して形成することができる。

以下、この発明を実施例に基づいて具体的に説明する。

実施例 1

β -シトステロール20gをクロロホルム300mlに溶解し、氷冷下、攪拌しながらオゾンガス

その場合の開裂するステロールとしては、 β -シトステロール、シトステロールのポリアルコール誘導体、コレステロール等を例示することができる。

また、オゾンガスを用いて開裂させる際の条件を適宜設定することにより、5,6-セコ・ステロールのアルコール誘導体、アルデヒド誘導体あるいはカルボン酸誘導体を製造することができる。

たとえば、5,6-セコ・ステロールのアルデヒド誘導体を得るには、反応原料とするステロールを溶媒に溶解あるいは分散し、その中にオゾンガスを流してステロールの5位と6位との間をオゾンニドとし、それを亜鉛、酢酸処理により開裂させればよい。また、5,6-セコ・ステロールのアルコール誘導体を得る場合には、アルデヒドを得る場合と同様にオゾンニドを形成した後、水酸化ソーダナトリウムを用いて還元的に開裂させればよく、カルボン酸誘導体を得る場合にはオゾンニドを酸化的に開裂させればよい。

以上のようにして製造することのできる5,6-セ

を通した。反応の終了をTLCにおける β -シトステロールの消失により確認した後、窒素ガスを通して過剰のオゾンガスを除去した。次いで、メタノール100mlを加え、氷冷下、攪拌しながら水酸化ソーダナトリウム5gを徐々に加え、さらに30分間攪拌した。その後、アセトン50mlを加えて過剰の水酸化ソーダナトリウムを処理し、溶媒を留去して5,6-セコ・ステロール誘導体のアルコール体の粗生成物を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより、展開溶媒としてベンゼン：イソプロパノール＝4：1の溶媒を使用して精製し、さらにメタノールにより再結晶を行って5,6-セコ・ β -シトステロールのアルコール誘導体の無色針状品6.9gを得た。このアルコール誘導体の物性を測定し、以下の結果を得た。

m.p. 213.0 ~ 214.0 °C

$[\alpha]_D^{25} = -5.46$ (c=0.97, 70%MeOH)

$[\text{R}_\infty]_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 3300, 2900, 2800, 1470,

1385, 1145, 1050, 960

特開平1-290624(4)

MS n/2(X):450(H⁺, 0.4), 452(3.3), 474(6.8),
400(4.0), 376(62), 362(44), 331(47), 317(36),
275(42), 261(33), 191(74), 135(73), 109(100)

¹H-NMR (400MHz, in CDCl₃):

0.68 3H s
0.75~0.86 9H (3H d x2, 3H t x1)
0.91 3H d (6.5)
0.94 3H s
1.00~1.70 n
1.75~1.97 3H n
1.91~2.03 3H n
3.73 1H n
3.94 2H n
4.17 1H sbr

また、このアルコール誘導体と同様にして、
5,6-セコ- β -シトステロールのカルボン酸誘導
体とアルデヒド誘導体を製造した。

実施例 2

上記の5,6-セコ- β -シトステロール誘導体の

1.90~2.04 3H n
3.73 1H n
3.92 2H n
4.17 1H sbr

実施例 3

実施例1の5,6-セコ- β -シトステロールのア
ルコール誘導体、実施例2の5,6-セコ-コレステ
ロールのアルコール誘導体、その他2種の5,6-セ
コ-コレステロール誘導体について、その血清脂
質低下作用を評価した。

すなわち、ラット(一群5匹)に高コレステ
ロール食(HCD:1.0%コレステロール+0.5%
コール酸添加粉末試料)を7日間自由摂取させ、
上記の5,6-セコ-ステロール誘導体を表1に示す
量で1日1回7日間経口投与した。また、比較の
ために、クロフィプレートについても同様に投与
した。対照としてHCDは摂取させるが血清脂質
低下剤は投与せずに育成したラット群(HCDコ
ントロール)を設定した。

製造と同様にして、コレステロール20gをオゾ
ン酸化することにより、5,6-セコ-コレステロ
ールのアルコール誘導体として無色針状品7.2g
を得た。このアルコール誘導体は以下の物性を有
していた。

mp. 199.0 ~ 200.0 °C

[α]_D²⁵ = -8.33° (c=0.98, chloroform)

IR_{max}(cm⁻¹): 3350, 2940, 2880, 1470,
1385, 1050, 1015, 960

MS n/2(X):404(H⁺, 0.35), 386(6.1),
348(60), 303(70), 247(77), 191(63), 135(68),
109(100),

¹H-NMR (400MHz, in CDCl₃):

0.65 3H s
0.86 3H d (6.5)
0.87 3H d (6.5)
0.90 3H d (6.5)
0.94 3H s
0.97~1.73 n
1.75~1.86 3H n

これらのラットについて、その血清中の総コレ
ステロール(TC)、中性脂肪(TG)、GOT、
GPT、肝臓量を測定した。なお、血清中の総コ
レステロール(TC)の測定は、コレステロール
B-テスト・ワコー(和光純薬工業株)の測定キ
ットを施用し、中性脂肪(TG)の測定は、トリ
グリセライドG-テスト・ワコー(和光純薬工業
株)の測定キットを使用した。

これらの結果を表1に示す。

この発明の5,6-セコ-ステロール誘導体、特に
そのアルコール誘導体は、血清脂質低下作用に優
れ、しかも中性脂肪の低下作用が著しいことがわ
かる。また、薬物性肝障害作用についても低いこ
とがわかる。

表 1

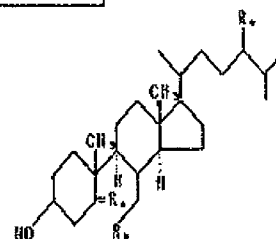
検体 ¹	T.C. ²	T.G. ³	低密度 ⁴	G.O.T. ²	G.T.P. ²
化合物 1 (20mg/kg)	29.9	34.1	98.6	70.7	94.3
化合物 2 (20mg/kg)	42.5	65.3	112.6	78.2	71.9
化合物 3 (20mg/kg)	19.5	5.6	37.2	111.5	104.9
化合物 4 (20mg/kg)	20.8	7.8	151.3	95.2	102.7
クロフィブレート (200mg/kg)	28.3	12.5	181.5	98.3	111.5

注 1 : 化合物 1 $R_1 : \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ $R_2 : \text{CH}_2\text{OH}$ $R_3 : \text{H}$

化合物 2 $R_1 : \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ $R_2 : \text{CH}_2\text{OH}$ $R_3 : \text{CH}_2\text{CH}_3$

化合物 3 $R_1 : =O$ $R_2 : \text{CHO}$ $R_3 : \text{CH}_2\text{CH}_3$

化合物 4 $R_1 : =O$ $R_2 : \text{COOH}$ $R_3 : \text{CH}_2\text{CH}_3$



注 2 : 血清総コレステロール低下率 (%)

注 3 : 血清トリグリセライド低下率 (%)

注 4 : HCDコントロールを100 %とした時の変化率 (%)

(発明の効果)

この発明によれば、ステロイド誘導体のB環の5位と6位が開裂し、優れた血清脂質低下作用を発揮する5,6-セコ・ステロイド誘導体を血清脂質低下剤の有効成分とするので、その投与により、血清コレステロールと共に中性脂肪をも著しく低下させることができる。

代理人 弁理士 岡 澤 利 央

弁理士 岡 治 米 源 子